



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina – 2016/2017

## **Linfomas Associados ao VIH**

**Autor:** João Paulo Laranjeira Correia

**Orientador:** Dra. Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

### **Afiliação**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

**Porto, Junho de 2017**

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina – 2016/2017

## **Linfomas Associados ao VIH**

**Autor:** João Paulo Laranjeira Correia, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal, contacto: joaopaulo\_laranjeira@hotmail.com

**Orientador:** Dra. Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves, Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia, Professora Auxiliar Convidada de Hematologia da Unidade Curricular de Medicina I do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

## **Agradecimentos**

À Dra. Cristina Gonçalves pela ajuda, disponibilidade e conselhos dados para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, irmãos e avós pelo apoio incondicional no meu percurso académico ao longo destes anos.

Aos meus amigos que tornaram a minha vivência académica incrível e inesquecível.

## Lista de Abreviaturas

**VIH:** Vírus da Imunodeficiência Humana

**SIDA:** Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**TARVc:** Terapia Antiretroviral Combinada

**L-VIH:** Linfomas associados ao vírus da imunodeficiência humana

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**LB:** Linfoma de Burkitt

**LDGCB:** Linfoma difuso de grandes células B

**LH:** Linfoma de Hodgkin

**LPB:** Linfoma plasmablastico

**LEP:** Linfoma de efusão primária

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**EBV:** Vírus de *Epstein-Barr*

**HHV8:** Vírus herpes humano 8

**IL:** Interleucina

**LNH:** Linfoma Não-Hodgkin

**LPSNC:** Linfoma primário do sistema nervoso central

**LDGCB-VI:** Linfoma difuso de grandes células B, variante imunoblástica

**LDGCB-VC:** Linfoma difuso de grandes células B, variante centroblástica

**IPI:** *International Prognostic Index*

**LMP-1:** Proteína latente membrana-1 associada ao vírus de *Epstein-Barr*

**EBNA-2:** Antígeno nuclear-2 do vírus de *Epstein-Barr*

**SNC:** Sistema nervoso central

**PCR:** Reação em cadeia de polimerase

**LCR:** Líquido cefalorraquidiano

**RMN:** Ressonância magnética

**LDH:** Lactato desidrogenase

**LANA-1:** Antígeno nuclear latente 1

**TC:** Tomografia computadorizada

**EBER:** Ácidos ribonucleicos curtos do vírus de *Epstein-Barr*

**<sup>18</sup>F-FDG PET:** Tomografia de emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose

**Rx:** Radiografia

**CMV:** Citomegalovírus

**VZV:** Varicela-zoster

**IPS:** *Index Prognostic Score*

**G-CSF:** Fator de crescimento de colónias granulocíticas

**CHOP:** Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona

**R-EPOCH:** Rituximab, etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina

**R-CHOP:** Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona

**R-ACVBP:** Rituximab associado a doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina e prednisona

**MTX:** Metrotrexato

**HDT/ASCT:** Quimioterapia em alta dose e transplante autólogo de células hematopoiéticas

**CODOX-M/IVAC:** Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metrotrexato / ifosfamida, etopósido e citarabina

**EPOCH:** Etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina

**ABVD:** Doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina

**ISRT:** Radioterapia de local envolvido

**IFRT:** Radioterapia de campo envolvido

**BEACOPP:** Bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona

## Resumo

A classificação mais recente da Organização Mundial de Saúde (2008) dos tumores dos tecidos hematopoiético e linfóide considera os linfomas associados ao vírus da imunodeficiência humana um grupo particular de linfomas, inserido no grupo dos distúrbios linfoproliferativos associados a estados de imunodeficiência.

A incidência de linfomas em doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana é maior do que na população em geral. A maioria destes linfomas consiste em neoplasias agressivas de células B, apresentando-se frequentemente num estadio avançado, com sintomas B proeminentes e envolvimento extranodal. O prognóstico destes indivíduos, comparativamente aos linfomas de histologia semelhante na população não infetada pelo vírus da imunodeficiência humana, é pior.

Contudo, desde a introdução da terapia antirretroviral combinada, o risco de desenvolver linfomas diminuiu bastante nesta população, em consequência do aumento das contagens de células T-CD4 e diminuição da virémia. Além disso, a terapia antirretroviral combinada, ao reconstituir o sistema imunológico dos doentes, permite a administração de esquemas quimioterápicos mais eficazes, pelo que atualmente alguns destes linfomas apresentam sobrevidas medianas próximas à da população em geral.

Apesar dos avanços científicos alcançados nesta área, os mecanismos patogénicos ainda não estão bem compreendidos e permanecem dúvidas sobre a melhor estratégia terapêutica para estes linfomas, dadas as várias comorbilidades associadas à infeção.

**Palavras-Chave:** Linfoma; Vírus da Imunodeficiência Humana; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Terapia Antirretroviral Combinada; Patogénese; Diagnóstico; Tratamento; Quimioterapia

**Abstract**

Human immunodeficiency virus associated lymphomas have been considered a particular subgroup of immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. This is in accordance with the most recent classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues as issued by the World Health Organisation (2008).

The incidence of lymphomas in the human immunodeficiency virus-infected population is greater than in the general population. Most of these lymphomas are aggressive B cell neoplasms, which tend to present in an advanced stage, with prominent B symptoms and extranodal involvement. The prognosis of these individuals, compared with lymphomas of similar histology in the general population, is worse.

Nevertheless, since the introduction of the highly active antiretroviral therapy, the risk of developing lymphomas in this population has decreased, due to higher T-CD4 cell counts and lower viremia. Furthermore, the immune system reconstitution achieved by the highly active antiretroviral therapy, allows the use of more aggressive chemotherapy strategies and, consequently, the median survival of some of these lymphomas are similar to the general population.

Despite the scientific advances achieved in this area, the pathogenic mechanisms are still misunderstood and there are still some questions regarding the best therapeutic strategies to these lymphomas, given the various comorbidities associated with the human immunodeficiency virus infection.

**Key-Words:** Lymphoma; Human Immunodeficiency Virus; Highly Active Antiretroviral Therapy; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment; Chemotherapy

**Índice**

Resumo .....	6
Abstract .....	7
Introdução.....	10
Material e Métodos .....	12
Patogénese e Microambiente Tumoral .....	13
Epidemiologia .....	15
Linfomas Não-Hodgkin .....	16
Aspetos clínicos .....	16
Tipos Histológicos Mais Comuns.....	17
Linfoma Difuso de Grandes Células B .....	17
Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central .....	18
Linfoma de Burkitt.....	19
Linfoma de Efusão Primária.....	20
Linfoma Plasmablástico .....	21
Linfoma de Hodgkin.....	21
Diagnóstico.....	22
Avaliação Clínica e Estadiamento.....	23
Prognóstico.....	24
Fatores de Prognóstico .....	25
Abordagem Terapêutica .....	26
Terapia Antiretroviral Combinada .....	26
Terapia de Suporte.....	27
Regimes Específicos.....	27
LDGCB .....	27
LPSNC .....	28
LB.....	29
LPB.....	29
LEP.....	30



LH.....	30
Novas estratégias terapêuticas .....	31
Avaliação da Resposta e Follow-up .....	31
Conclusão.....	33

## Introdução

A infeção no ser humano pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) causa uma desregulação do sistema imune de natureza multifatorial, podendo levar ao síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), caracterizado pela ocorrência de infeções oportunistas e neoplasias.<sup>1</sup>

Aquando da identificação do VIH/SIDA no início dos anos 80, a doença era considerada fatal. Contudo dados os avanços das ciências biomédicas modernas, impulsionados pelos doentes e ativismo comunitário, o VIH/SIDA passou de fatal a uma doença crónica.<sup>2</sup>

De facto, com a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARVc) em 1996, a história natural da infeção foi alterada, com prolongamento da sobrevida e diminuição do risco de infeções oportunistas.<sup>3</sup> Atualmente, a adesão à terapêutica cobre 46% dos infetados por VIH a nível mundial, tendo-se verificado um declínio da mortalidade associada à SIDA de 26% entre 2010 e 2015.<sup>4</sup> Contudo, a prevalência de indivíduos infetados continua a aumentar, devido ao prolongamento da sobrevida destes doentes e de um número relativamente constante de novas infeções todos os anos.<sup>5</sup>

Consequentemente, o aumento da sobrevida desta população<sup>6</sup> permitiu um maior desenvolvimento percentual de determinadas patologias que requerem elevados períodos de latência, incluindo determinadas neoplasias.<sup>3</sup> Antes do advento da TARVc, as neoplasias constituíam cerca de 10% das mortes relacionadas com VIH. Desde a implementação desta terapêutica, cerca de 40% dos doentes infetados com VIH apresentam um diagnóstico de neoplasia no curso da infeção<sup>7</sup>, constituindo cerca de 28% das mortes relacionadas com a infeção.<sup>8</sup>

Apesar do risco de neoplasias definidores de SIDA<sup>9</sup> (linfoma não Hodgkin de células B de alto grau, sarcoma de Kaposi e cancro cervical invasivo<sup>10</sup>) ter diminuído, a ocorrência de linfomas associados ao VIH (L-VIH) não diminuiu na mesma proporção. De facto, os linfomas, ainda representam a neoplasia mais comum em indivíduos infetados por VIH, constituindo 50% das neoplasias definidoras de SIDA, e são a causa de morte mais comum nestes doentes.<sup>9</sup>

A maioria destas neoplasias são agressivas, apresentando-se frequentemente num estadio avançado, com massas *bulky*, *turnover* tumoral elevado<sup>11</sup> e com elevada propensão a envolverem os tecidos extranodais.<sup>9</sup> O *outcome* clínico destes doentes é pior relativamente a tumores de agressividade semelhante na população em geral. Contudo, o advento da TARVc permitiu uma diminuição da incidência destes tumores e uma melhoria do *outcome* clínico dos mesmos.<sup>11</sup>

A mais recente classificação das neoplasias dos tecidos linfóide e hematopoiético da Organização Mundial de Saúde (OMS) considera os L-VIH um

subgrupo de linfomas distinto, inserido nos distúrbios linfoproliferativos associados às imunodeficiências. Este grupo de neoplasias inclui linfomas que também ocorrem em doentes imunocompetentes (linfoma de Burkitt [LB], linfoma difuso de grandes células B [LDGCB], linfoma de Hodgkin [LH]), linfomas que ocorrem mais especificamente em doentes VIH-positivos (linfoma de efusão primária [LEP] e linfoma plasmablastico [LPB]) e linfomas que ocorrem noutros estados de imunossupressão.<sup>12</sup>

### **Material e Métodos**

Para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica, foi efetuada uma pesquisa de artigos nas bases de dados bibliográficas *Uptodate* e *MEDLINE – PubMed*. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de agosto de 2016 e abril de 2017. As palavras-chave utilizadas foram: linfoma, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência adquirida, terapêutica antirretroviral combinada, patogénese, diagnóstico, tratamento e quimioterapia. A seleção e exclusão dos artigos foi feita de acordo com o conteúdo do título e/ou resumo. Foram apenas selecionados artigos redigidos em inglês e publicados durante o período de 1992 a 2016. A pesquisa incluiu artigos presentes nas referências bibliográficas dos estudos analisados.

No sentido de complementar a informação obtida da pesquisa bibliográfica, foram consultados os seguintes livros: *Non-Hodgkin Lymphomas* e *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th*, bem como as *guidelines* de malignidades associadas ao VIH da BHIVA (*British HIV Association*) de 2014 e uma publicação de dados epidemiológicos relativa à infeção por VIH da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) de 2016.

## Patogénese e Microambiente Tumoral

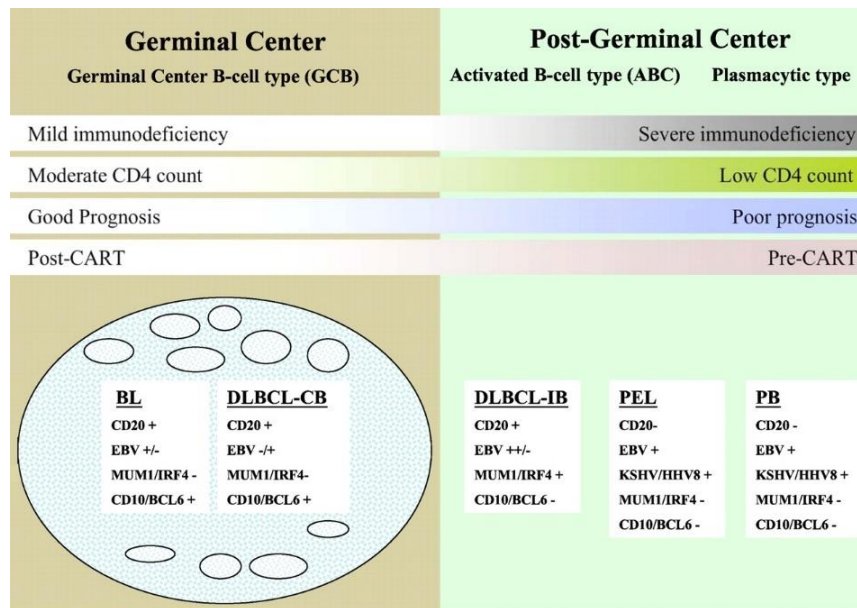
O VIH é um lentivírus da família dos retrovírus, integrando-se no ácido desoxirribonucleico (DNA) do hospedeiro através de um DNA intermediário. A integração do VIH, por si só, não é oncogénica. De facto, as células neoplásicas destes linfomas não estão infetadas por VIH; todavia a infeção por este vírus causa alterações nas células imunes, e estas sim terão um papel mais relevante na oncogénese.<sup>11</sup>

A linfomagénesse associada ao VIH não é completamente compreendida, contudo é evidente a contribuição da imunodeficiência decorrente da história natural da infeção. A imunodepressão predispõe ao desenvolvimento de neoplasias, em virtude da diminuição da vigilância imune pelas células T<sup>13</sup> e oncogénese mediada por vírus, nomeadamente pelo vírus de *Epstein-Barr* (EBV)<sup>14</sup>, que ocorre em 40-50% dos casos dos L-VIH<sup>11</sup>, e pelo vírus herpes humano 8 (HHV8)<sup>14</sup>. Estas coinfeções podem alterar diversos mecanismos apoptóticos e de regulação celular, ativar oncogenes e inibir genes supressores tumorais.<sup>15</sup>

A disfunção imune associada ao VIH acarreta uma estimulação antigénica crónica<sup>16</sup> (essencialmente por proteínas derivadas do VIH e de outras coinfeções e produtos microbianos oriundos da translocação do trato gastrointestinal)<sup>17,18</sup> e um estado inflamatório persistente, que levam a uma expansão oligo ou policlonal de linfócitos B, potenciada pela produção anormal de interleucinas (IL) promotoras do crescimento de células B (IL-6 e IL-10)<sup>9</sup>. A persistente proliferação descontrolada de linfócitos B pode favorecer a ocorrência de proliferações monoclonais B, que apresentam um maior risco de alterações genéticas críticas. Estas, em última instância, podem favorecer o desenvolvimento de determinados linfomas.<sup>9,14</sup>

Deste modo, a contribuição do VIH na linfomagénesse é feita, essencialmente, por mecanismos indiretos.<sup>11</sup>

É de frisar ainda que os diferentes tipos histológicos de linfomas apresentam vias oncogénicas<sup>9</sup>, origens celulares e implicações prognósticas diferentes, fatores estes associados ao estado imune do doente (Figura 1). Com o agravamento da imunodepressão, o risco de linfomas de prognóstico progressivamente pior aumenta, nomeadamente de linfomas de citologia plasmacitóide<sup>14,19</sup>, em parte devido à disrupção arquitetural dos centros germinativos, cujas células estão na origem de linfomas de melhor prognóstico.<sup>20</sup> Deste modo, a elevação da contagem de T-CD4 consequente da TARVc previne o aparecimento de linfomas e favorece o desenvolvimento de subtipos histológicos de melhor prognóstico.<sup>19</sup>



**Figura 1** – Modelo da histogénese dos L-VIH. Abreviaturas: **CART** - terapia antirretroviral combinada; **BL** – linfoma de Burkitt; **DLBCL-CB** – linfoma difuso de grandes células B, variante centroblastica; **DLBCL-IB** – Linfoma difuso de grandes células B, variante imunoblástica; **PEL** – linfoma de efusão primária; **PB** – linfoma plasmablastico. Fonte: Dunleavy *et al.*<sup>21</sup>

Para além das vias descritas anteriormente, verificou-se que o próprio vírus e proteínas codificadas pelo mesmo possam desencadear uma ativação sustentada e aberrante de linfócitos B, o que caracteriza a infeção por VIH. Os virões apresentam um ligando de CD40, uma molécula de superfície dos linfócitos T, que, quando estimulada, desencadeia ativação de células B, bem como a ativação de citidina desaminase ativada por indução, que induz recombinações de trocas de classes de imunoglobulinas, hipermutações somáticas e translocações envolvendo oncogenes. Outras proteínas virais identificadas como oncogénicas são: a proteína *Tat*, que entrando nos linfócitos B desregula a proteína oncosupressora pRb2/p130 e promove a produção de IL-6 e IL-10 e a angiogénese; as proteínas gp120 e p17, que se acumulam nos gânglios linfáticos dos portadores de VIH-1, mesmo quando a TARVc é eficaz no controlo da virémia. Estas proteínas, *per se*, não são capazes de induzir a ocorrência de linfomas, dado estarem presentes em todos os doentes, pelo que foi proposto que a hipervariabilidade genómica do VIH pode favorecer a geração de determinadas variantes proteicas codificadas pelo vírus, com a capacidade de ativarem e induzirem proliferação de células B.<sup>9</sup>

Os componentes principais do microambiente tumoral incluem a microvasculatura tumoral e componentes locais como células estromais, células imunes (entre as quais as células T-CD4, células dendríticas e células da linhagem macrofágica) e células angiogénicas vasculares, cuja interação topográfica e funcional entre si e as

células tumorais apresenta um papel importante no crescimento tumoral, invasão e metastização.<sup>14,22</sup>

Os macrófagos apresentam um papel bastante importante no crescimento tumoral, dado serem um reservatório de VIH e possivelmente de outros vírus.<sup>14</sup>

A disfunção progressiva das células dendríticas poderá contribuir para a disrupção da arquitetura dos gânglios linfáticos, pela produção aumentada de citocinas promotoras do crescimento das células B (IL-6 e IL-10).<sup>14</sup>

As próprias células neoplásicas apresentam uma maior adesão aos endoteliócitos infetados pelo VIH, ficando em maior proximidade com os fatores de crescimento produzidos pelo endotélio e apresentando uma maior capacidade de extravasamento e disseminação para os tecidos.<sup>23</sup>

## **Epidemiologia**

Os linfomas representam a neoplasia mais frequente entre indivíduos infetados por VIH e/ou SIDA na era pós-TARVc.<sup>17</sup>

As incidências de LH e de linfoma não-Hodgkin (LNH) estão aumentadas em indivíduos infetados por VIH; dada a elevada frequência de LNH nesta população, este é considerado uma neoplasia definidora de SIDA, ao contrário do LH. A maioria destes linfomas são de origem B, contudo também se verifica a ocorrência de LNH da linhagem T nesta população.<sup>14</sup> O risco de L-VIH parece ser maior no sexo masculino, independentemente da realização de TARVc.<sup>24</sup>

Relativamente à população em geral, o risco relativo de LNH estava aumentado em 60 a 200 vezes em indivíduos infetados por VIH na era pré-TARVc.<sup>10</sup> Para determinados subtipos de linfomas, nomeadamente o LPSNC, esse risco estava aumentado em 1000 vezes. Contudo, com o advento da TARVc, este risco diminuiu significativamente, devido ao aumento das contagens de T-CD4; além disso, outras características epidemiológicas deste grupo de linfomas foram afetadas, nomeadamente a diminuição da incidência de linfomas altamente agressivos como LDGCB da variante imunoblástica (LDGCB-VI) (passou de 38% dos LNH na era pré-TARVc para 19% na era pós-TARVc) e do linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) (passou de 28% para 17%).<sup>11,25</sup> Já a proporção de LDGCB da variante centrobástica (LDGCB-VC) aumentou de 21% para 44% e a de LB de 4% para 9%. Estas alterações devem-se à diminuição da proporção de doentes infetados por VIH com grau de imunossupressão grave.<sup>11</sup>

Apesar da incidência de LNH de células B de alto grau ter diminuído para metade desde a introdução da TARVc, é a segunda neoplasia mais comum em indivíduos infetados por VIH.<sup>10</sup> Contudo, ainda na era pós-TARVc, a razão de incidência ajustada

destes linfomas é de 70 (145 se contagens T-CD4 inferiores a 100 células/mL e 35.8 se T-CD4 superior a 500/mL), comparativamente à população em geral.<sup>25</sup>

Curiosamente, a incidência de outros linfomas como LB, LEP e LPB permaneceu estável. A elevada incidência destes linfomas, apesar da reconstituição imune atingida pela TARVc, sugere que outros fatores não relacionados com a imunossupressão poderão agir como fatores cruciais na génese dos L-VIH.<sup>9</sup>

No contexto da infeção por VIH, o risco de LH está igualmente aumentado em 8 a 10 vezes. O efeito da TARVc na incidência deste linfoma é complexo, pelo que alguns estudos mostram um aumento da mesma na era pós-TARVc.<sup>11</sup>

Em termos prognósticos, comparando as eras pré e pós-TARVc, tem-se verificado uma diminuição da morbilidade e mortalidade nestes doentes, com taxas de sobrevivência a aproximarem-se à dos linfomas não associados ao VIH.<sup>10</sup>

## **Linfomas Não-Hodgkin**

### **Aspetos clínicos**

Geralmente, estes linfomas manifestam-se tardiamente no decorrer da infeção por VIH. Contudo, podem surgir com qualquer contagem de T-CD4<sup>14</sup>. O LB e o LDGCB-VC<sup>11</sup> geralmente surgem em indivíduos com valores relativamente mais elevados de T-CD4 (>200/mL)<sup>14</sup>, enquanto que o LDGCB-VI (incluindo LPSNC)<sup>11</sup>, LPB e LEP surgem em estadios mais avançados da doença (T-CD4<50/mL para LPSNC e LEP)<sup>14</sup>. Relativamente à carga viral, o seu aumento constitui igualmente um fator de risco para o desenvolvimento de linfomas, principalmente quando a virémia é superior a 100.000 cópias/mL.<sup>26</sup>

Tipicamente, a doença manifesta-se em doentes mais jovens que na população em geral<sup>27</sup>. À data do diagnóstico, estes indivíduos apresentam-se em estadios avançados da doença, com sintomas B proeminentes (febre, suores noturnos e perda de peso superior a 10%) e doença extranodal.<sup>14</sup>

Na apresentação clínica, estes doentes geralmente apresentam um *International Prognostic Index* (IPI) de risco intermédio alto ou alto (ver tabela 3).<sup>10</sup>

A febre é um sinal de apresentação comum e até 14% dos indivíduos com febre de origem desconhecida serão diagnosticados com linfoma.<sup>26</sup>

O tecido extranodal mais comumente afetado é o trato gastrointestinal, particularmente o intestino delgado, estômago<sup>10</sup> (envolvidos em 75% dos casos dos LDGCB)<sup>26</sup> e região perianal.<sup>10</sup> Deste modo, sintomas como dor abdominal, diarreia, náuseas e hemorragia gastrointestinal poderão ocorrer, pelo que a avaliação endoscópica e colheita de material fecal para amostra poderão ser necessárias. Lesões



suspeitas ou até mesmo zonas de mucosa normal deverão ser biopsadas, dado que a doença pode ser multifocal e envolver superfícies de aparência normal.<sup>26</sup>

O envolvimento da medula óssea ocorre em 20% dos casos, com mielodisplasia das três linhagens em quase todos os casos (manifestando-se por pancitopenia ao hemograma), enquanto que o envolvimento hepático ocorre em 25% dos casos.<sup>10</sup> O envolvimento do SNC é também elevado nos L-VIH<sup>10</sup>, principalmente sob a forma de doença leptomeníngea, que ocorria em 20% dos doentes com diagnóstico de linfoma B agressivo na era pré-TARVc. Existe uma forte evidência de que indivíduos sob TARVc apresentam um menor risco de envolvimento leptomeníngeo, igualando-se ao dos indivíduos seronegativos.<sup>26</sup>

Os L-VIH, mesmo os subtipos histológicos que também ocorrem no imunocompetente, apresentam frequentemente características citológicas e histológicas distintas.<sup>9</sup> Grande parte dos L-VIH mais agressivos apresenta diferenciação plasmacitóide, o que torna o diagnóstico patológico destes linfomas por vezes difícil, nomeadamente de LEP, LDGCB-VI (que se manifesta num estado avançado da doença) e LB com diferenciação plasmacitóide (rara no indivíduo imunocompetente).<sup>9,14</sup>

### **Tipos Histológicos Mais Comuns**

#### **Linfoma Difuso de Grandes Células B**

O LDGCB associado ao VIH é bastante distinto do que ocorre na população em geral, já que o primeiro está frequentemente associado à infeção por EBV.<sup>9</sup> Este é o tipo histológico mais comum de todos os L-VIH, correspondendo a cerca de 80 a 90% dos casos.<sup>28</sup>

A maioria destes linfomas apresenta hipermutações somáticas dos genes das imunoglobulinas, pelo que aproximadamente dois terços destes tumores terão mutações em BCL-6 e cerca de metade terão hipermutações aberrantes de outros proto-oncogenes (PIM1, PAX5, RHOH e MYC). Poderão também ocorrer alterações estruturais em oncogenes e genes supressores tumorais.<sup>17</sup>

O LDGCB pode ser dividido em dois principais subtipos morfológicos: centroblástico (composto por centroblastos com múltiplos nucléolos) e imunoblástico (composto por imunoblastos com um nucléolo único e grande)<sup>17</sup>, apresentando correlação com certos aspetos clínicos e perfis moleculares. Desde a introdução da TARVc, tem-se verificado um aumento proporcional da variante centroblástica e diminuição da variante imunoblástica, como frisado anteriormente.<sup>11</sup>

O LDGCB-VC ocorre em indivíduos moderadamente imunodeprimidos, com frequências relativamente mais baixas de coinfeção por EBV (30-40%) e de expressão da proteína latente membranar associada ao EBV (LMP-1); apresenta um fenótipo de

célula B do centro germinativo (positividade para CD10 e BCL-6 e negatividade para CD138 e MUM-1) e rearranjos frequentes no gene BCL-6. Em contraste, o LDGCB-VI ocorre em indivíduos com graus de imunossupressão mais severos, apresentando elevada positividade para o EBV (80-90% dos casos); expressa frequentemente produtos do EBV como LMP-1 e o antígeno nuclear-2 do EBV (EBNA-2) e apresenta um fenótipo pós-germinativo ou de célula B ativada (negatividade para CD10 e BCL-6 e positividade para CD138 e MUM1), com rearranjos de BCL-6 infrequentes.<sup>11</sup> Para ambas as variantes, a origem B das células neoplásicas é confirmada pela positividade para PAX-5 ou CD20.<sup>29</sup>

Em termos clínicos, a variante imunoblástica apresenta um pior prognóstico e tem uma apresentação extranodal relativamente mais frequente.<sup>5</sup>

A sobrevida mediana destes doentes aumentou de 6 meses da era pré-TARVc para 4 anos na era pós-TARVc. Deste modo, atualmente o *outcome* clínico destes linfomas aproxima-se aos linfomas de histologia semelhante que ocorrem na população em geral.<sup>28</sup>

#### Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

O LPSNC constitui um LNH confinado ao tecido do sistema nervoso central (SNC), mais frequentemente de histologia correspondente ao LDGCB-VI<sup>11</sup>. Representa 15% de todos os LNH associados ao VIH, em contraste com a população em geral em que o LPSNC corresponde a 1% de todos os LNH.<sup>27</sup> Esta neoplasia ocorre mais frequentemente no cérebro como massas supratentoriais multifocais e difusas, podendo envolver também as leptomeninges, nervos cranianos, olhos ou a medula espinal.<sup>30</sup>

Os doentes podem apresentar-se de forma aguda<sup>27</sup> com cefaleias, dor na nuca, paralisia de pares cranianos, dor lombar, fraqueza das extremidades (predominantemente das inferiores), alterações sensoriais focais, alteração do estado mental<sup>26</sup> ou até mesmo alterações da personalidade.<sup>27</sup> Contudo, até 25% dos doentes são assintomáticos.<sup>26</sup> No indivíduo imunocompetente, pelo contrário, a doença manifesta-se por um quadro de deterioração neurológica progressiva e lenta.<sup>27</sup>

Antes da introdução da TARVc, o diagnóstico diferencial mais importante do LPSNC era a toxoplasmose cerebral, que atualmente ainda constitui a infeção cerebral mais comum e causa de massas cerebrais mais frequente em doentes infetados por VIH. A apresentação radiológica destas duas patologias é semelhante, pelo que o seu diagnóstico diferencial poderá envolver serologia para toxoplasmose e tratamento empírico antiparasitário (com sulfadizina ou pirimetamina). Para o diagnóstico de LPSNC associado ao VIH, é essencial a deteção de DNA do EBV por análise de reação em cadeia de polimerase (PCR) do líquido cefalorraquidiano (LCR) e avaliação

radiológica, por ressonância magnética (RMN). De qualquer modo, a detecção de uma lesão cerebral num doente infetado por VIH implica a realização de biópsia cerebral.<sup>27,31</sup>

A sobrevida mediana destes doentes na era pré-TARVc era de 3 meses para os doentes que recebiam tratamento e de 1 mês para os que não recebiam. Contudo, na era pós-TARVc, a sobrevivência em 2 anos é de 30%.<sup>28</sup>

### Linfoma de Burkitt

O LB é o segundo tipo histológico mais comum deste grupo de linfomas<sup>10</sup>, constituindo cerca de 10 a 20% dos L-VIH.<sup>28</sup>

O diagnóstico do LB no contexto do VIH segue os mesmos critérios da população em geral: células B de tamanho médio CD10 positivas<sup>11</sup> (tendo origem no centro germinativo<sup>14</sup>), com elevado índice de proliferação e translocação do gene C-MYC.<sup>11</sup> Também se observa a expressão de BCL-6 e CD20 e ausência de BCL-2. A taxa de proliferação deste linfoma é significativamente elevada, aproximando-se de 100%.<sup>17</sup>

Deste modo, morfológicamente o LB associado ao VIH assemelha-se ao LB que ocorre na população em geral, contudo observam-se com alguma frequência casos com características plasmacitóides (pleomorfismo nuclear, citoplasma excêntrico proeminente e núcleo central com nucléolo proeminente), que ocorre quase exclusivamente no contexto do VIH.<sup>17</sup>

A linfomagenese do LB associado ao VIH envolve a ativação do gene C-MYC, inativação de p53 (em 50-60% dos casos) e infeção por EBV (30% na variante clássica e 50 a 70% na variante plasmacitóide)<sup>9</sup>, ao contrário da variante endémica que está associada a infeção por EBV em 100% dos casos.<sup>28</sup>

Comparativamente ao LDGCB, o LB tende a surgir em doentes mais jovens, com contagens de T-CD4 mais elevadas à apresentação e maior frequência de envolvimento da medula óssea e do SNC. A sobrevida mediana do LB é relativamente menor.<sup>10</sup>

A grande maioria dos doentes apresenta-se com sintomas B, massa intra-abdominal e evidência laboratorial de lise tumoral (hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica, níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH) e hiperuricemia com ou sem insuficiência renal).<sup>28</sup>

Clinicamente, a doença é agressiva, desenvolvendo-se em dias ou semanas, com elevada propensão a invadir o SNC, pelo que é imperativo confirmar o diagnóstico para iniciar a terapêutica precocemente.<sup>28</sup> O envolvimento do sangue periférico parece ser menos comum em indivíduos infetados por VIH.<sup>11</sup>

Apesar de comum no contexto da infeção por VIH, este linfoma não se encontra associado a outras formas de imunossupressão, o que indica que o próprio vírus possa ter um papel oncogénico na patogénese deste linfoma de elevada proliferação.<sup>11</sup>

Contrariamente ao LDGCB, cuja sobrevida mediana melhorou substancialmente com o advento da TARVc, a sobrevida mediana do LB permaneceu próxima à da era pré-TARVc, sendo de aproximadamente 6 meses.<sup>32</sup>

#### Linfoma de Efusão Primária

O LEP ocorre quase exclusivamente em indivíduos infetados por VIH, representando cerca de 3% de todos os LNH associados ao VIH.<sup>28</sup> Consiste em um LNH de alto grau de grandes células B, com origem pós-germinativa<sup>17</sup>, que se apresenta com efusão pleural, peritoneal ou pericárdica, na ausência de uma massa tumoral contígua<sup>11</sup> ou doença nodal<sup>26</sup>.

O LEP está consistentemente associado à infeção por HHV8<sup>9</sup>, daí que não seja surpreendente a presença de Sarcoma de Kaposi em 50% dos casos. O vírus é responsável por um aumento da proliferação e diminuição da apoptose das células que expressam o genoma latente do HHV8. Entre os produtos do genoma latente responsáveis pela linfomagenese, o antígeno nuclear latente-1 (LANA-1) constitui o melhor marcador imunohistoquímico de infeção por HHV8 nas células malignas.<sup>26</sup> A infeção por EBV é também frequente, sendo detetada em 80% dos casos.<sup>9,31</sup>

Morfologicamente, as células são grandes, apresentam núcleos redondos e irregulares e têm características imunoblásticas/plasmablásticas ou anaplásicas.<sup>14</sup>

Imunofenotipicamente, as células neoplásicas expressam o antígeno comum leucocitário (CD45) e apresentam negatividade para marcadores de células B (CD19, CD20 e CD79a) e de células T (CD3, CD4 e CD8). Contudo, a presença de rearranjos e hipermutações somáticas em genes de imunoglobulinas e BCL evidencia a origem B celular.<sup>17</sup> As células expressam ainda marcadores de ativação celular (CD30, CD38, CD71 e HLA DR) e marcadores de plasmócitos (CD138).<sup>11</sup>

A forma clássica do LEP tende a permanecer localizada nas serosas, disseminando-se sem padrões infiltrativos ou destrutivos. A sua forma de apresentação depende da sua localização (dispneia em resultado de envolvimento da pleura/pericárdico ou distensão abdominal se envolvimento peritoneal). A tomografia computadorizada (TC) revela membranas serosas irregularmente espessadas com múltiplos focos tumorais de pequenas dimensões.<sup>17</sup>

Foram descritos casos de LEP extracavitários, com características morfológicas e fenóticas semelhantes à forma clássica, que ocorrem em locais extranodais como o trato gastrointestinal, pele, pulmão e SNC.<sup>12</sup>

A sobrevida mediana destes doentes é, geralmente, de cinco meses.<sup>10</sup>

### Linfoma Plasmablástico

O LPB é um linfoma de grandes células B que ocorre frequentemente na cavidade oral ou mandíbula de indivíduos infetados por VIH com grau severo de imunodepressão ( $T-CD4 < 100/mL$ ), representando 2,6% dos LNH associados ao VIH. Foram relatados casos de envolvimento extra-oral, como a cavidade anal, trato gastrointestinal, pulmões, seios paranasais, pele, cordão espermático, testículo, osso e gânglios linfáticos.<sup>11,25</sup>

Tal como LEP, consiste em um LNH de alto grau da linhagem B, com origem pós-germinativa. O EBV encontra-se associado em 60-75% dos casos, contudo quando ocorre na mucosa oral, é positivo em quase 100% dos casos.<sup>26</sup>

O LPB apresenta características imunofenóticas plasmacitóides<sup>11</sup>, com negatividade para marcadores das células B (CD20, CD79a e PAX5) e CD45, e imunorreatividade forte para marcadores de plasmócitos (VS38c, CD38, IRF4 e CD138). O seu diagnóstico é feito pela evidência de proliferação difusa de células neoplásicas que se assemelham a imunoblastos B com imunofenótipo de plasmócitos.<sup>17</sup>

Estes tumores apresentam uma evolução agressiva, com elevada disseminação à data do diagnóstico. A sobrevida mediana destes doentes é de 15 meses.<sup>28</sup>

### **Linfoma de Hodgkin**

O LH constitui a neoplasia não definidora de SIDA mais comum, apresentando uma relação pouco clara com os níveis de T-CD4.<sup>9</sup>

Tal como o LNH, o LH associado ao VIH tende a apresentar-se em indivíduos mais jovens<sup>27</sup>, com sintomas B proeminentes e doença em estadio III e IV<sup>26</sup>, constituindo, deste modo, uma entidade diferente do LH não relacionado com o VIH.<sup>33</sup> A doença extranodal ocorre em 70% dos casos, sendo a medula óssea o tecido mais comumente envolvido, com uma frequência de 40-60% à data do diagnóstico. Outros órgãos que poderão estar envolvidos são a pele, fígado e, ocasionalmente, o SNC. A doença mediastínica é menos comum do que na população em geral.<sup>10</sup>

Tal como foi referido, a incidência de LH na população infetada por VIH parece ter aumentado na era pós-TARVc<sup>10</sup>; além disso, alguns estudos revelaram um maior risco de LH em doentes seropositivos quando tratados com TARVc.<sup>9</sup> De fato, concluiu-se que a sua incidência é relativamente elevada nos primeiros meses de tratamento, à medida que as contagens T-CD4 aumentam e a carga viral diminui.<sup>25</sup> Dado que a maioria dos casos de VIH está associado à coinfeção por EBV nas células de Reed-Sternberg, a reconstituição imune após a TARVc poderá contribuir para o aumento do número de linfócitos infetados por EBV e para uma maior estimulação das células B.<sup>10</sup> Pelo contrário, graus severos de imunossupressão estão associadas a expressão

insuficiente de fatores de crescimento e de citocinas, impedindo o desenvolvimento da doença. Outra hipótese formulada que explica a gênese do LH em indivíduos menos imunodeprimidos é a proliferação de células de Reed Sternberg sustentada pela ativação das células T-CD4. Deste modo, o aumento das células T-CD4 poderá estar relacionado com a gênese do LH.<sup>33</sup>

No contexto do VIH, as variantes de prognóstico menos favoráveis (celularidade mista, que corresponde a 50% dos casos, e depleção linfocítica) ocorrem em maior proporção, principalmente em indivíduos com maior grau de imunossupressão. Nos casos de imunossupressão moderada verifica-se uma maior ocorrência do subtipo esclerose nodular (o subtipo predominante na população em geral). A composição do infiltrado inflamatório é caracterizado por linfócitos T-CD8, em detrimento de T-CD4. As células de Reed-Sterneberg são semelhantes aos casos de LH não associados ao VIH, com expressão de CD15 e CD30, CD20 com menor frequência e ausência de CD45.<sup>11,33</sup>

Virtualmente, todos os casos estão associados ao EBV, expressando LMP-1<sup>9</sup> e ácidos ribonucleicos curtos do EBV (EBER)<sup>11</sup>. Além disso, uma grande proporção das células de Reed-Sternberg está infetada por VIH.<sup>9</sup>

O prognóstico do LH associado ao VIH na era pré-TARVc era consideravelmente pior, apresentando taxas de remissão completa de cerca de 58% e sobrevida mediana de cerca de 13 meses.<sup>34</sup> Na era pós-TARVc, o *outcome* destes doentes melhorou significativamente, atingindo taxas de remissão completa e sobrevida aos 5 anos próximas às da população em geral.<sup>31</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico requer biópsia tecidual, preferencialmente biópsia excisional do gânglio linfático afetado ou da massa, o que poderá ser, por vezes, difícil. Nesses casos, excecionalmente, poderá obter-se uma amostra com recurso a biópsia por agulha fina; contudo, esta não fornece a informação adequada para avaliar a histologia do linfoma.<sup>26</sup>

A avaliação dos LNH é feita por histologia e imunohistoquímica, devendo ainda incluir citometria de fluxo. Para linfomas agressivos, recomenda-se a avaliação do índice de proliferação com recurso a coloração para Ki67 ou MIB1, dado que o resultado poderá ter implicações terapêuticas. A análise por hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) para a deteção alterações citogenéticas deverá também ser realizada nestes linfomas.<sup>26</sup>

A avaliação do LH é feita por histologia e imunohistoquímica.<sup>35</sup>

### Avaliação Clínica e Estadiamento

O diagnóstico *de novo* de um L-VIH implica o seu estadiamento com recurso a diversas ferramentas.<sup>26</sup>

A infeção pelo VIH deverá ser avaliada, pela contagem de T-CD4, carga viral do VIH, sensibilidade do VIH aos antirretrovirais e história pregressa de complicações relacionadas com a SIDA.<sup>25</sup>

Seguidamente, dever-se-á proceder à avaliação do estado geral e exame físico<sup>26</sup>, que deve incluir avaliação das cadeias ganglionares, fígado e baço.<sup>21</sup>

**Tabela 1 - Exames Auxiliares de Diagnóstico na Abordagem de L-VIH<sup>31</sup>**

**Hematologia:** hemograma completo com esfregaço, grupo sanguíneo, considerar estudo da coagulação

**Bioquímica sérica:** funções hepática e renal, cálcio, fósforo, LDH, ácido úrico, proteína-C reativa, imunoglobulinas, eletroforese de proteínas séricas,  $\beta$ 2-microglobulina

**Virologia:** HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HBc, anti-HCV, VZV IgG, CMV IgG

**Punção Lombar:** proteínas, glicose e citologia por citometria de fluxo

**ECG**

**Rx tórax**

**Biópsia Medular e Aspirado**

**TC** toracoabdominopélvica contrastada / **<sup>18</sup>F-FDG PET**

**Outros se clinicamente indicado:** RMN, ecocardiograma, cintilografia miocárdica, função pulmonar, endoscopia gastrointestinal

Abreviaturas: **HbsAg** - Antígeno de superfície do vírus HBV; **Anti-Hbs** - Anticorpo anti-HbsAg;

**Anti-Hbc** - Anticorpo contra o antígeno do core do HBV; **IgG** - Imunoglobulina classe G

A avaliação radiológica é feita essencialmente com recurso a TC toracoabdominopélvica<sup>26</sup>, que revela frequentemente linfadenopatia regional ou generalizada, bem como envolvimento extranodal, como hepático ou pulmonar<sup>5</sup>.

O recurso a tomografia de emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose (<sup>18</sup>F-FDG PET) ainda é controverso, dado o risco de falso positivos<sup>26</sup> devido a inflamação por hiperplasia reativa associada ao VIH, lipodistrofia e infeções.<sup>21</sup>

Outros exames auxiliares de diagnóstico incluem o aspirado e biópsia de medula óssea unilateral (incluindo citometria de fluxo e FISH, este último dependente da biópsia). A endoscopia gastrointestinal está indicada no contexto de sintomas gastrointestinais ou lesões suspeitas noutros estudos de imagem. Os estudos ao sangue deverão incluir LDH sérico (que quando elevado está associada a uma menor sobrevida<sup>5</sup>), creatinina, testes de função hepática, eletrólitos, ácido úrico<sup>26</sup> e  $\beta$ -2-

microglobulina<sup>27</sup>, bem como hemograma (que frequentemente revela anemia, mesmo na ausência de envolvimento da medula óssea, e, por vezes, trombocitopenia e leucopenia, secundárias à infeção por VIH, a infeções oportunistas ou a fármacos<sup>5</sup>) e estudos serológicos para hepatites B (HBV) e C (HCV)<sup>21</sup>, citomegalovírus (CMV) e varicela-zoster (VZV).<sup>31</sup> Recomenda-se ainda a realização de ecocardiograma.<sup>31</sup>

A avaliação do SNC (punção lombar para análise citológica, estudos de rotina e citometria de fluxo) está dependente da histologia: para o LDGCB, realiza-se punção lombar se mais de 2 locais extranodais estiverem afetados e se o valor LDH for elevado ou se houver envolvimento epidural, dos seios paranasais, testicular ou da medula óssea; no LB realiza-se em todos os casos; nos linfomas indolentes e LH apenas se houver sintomas neurológicos.<sup>26</sup> Na presença de meningite linfomatosa, a contagem celular geralmente encontra-se normal ou aumentada, à custa de células neoplásicas, o nível de glicose encontra-se normal ou baixo e o nível de proteínas normal ou aumentado.<sup>5</sup> Qualquer doente que receba um esquema terapêutico à base de antraciclinas deverá ser avaliado por ecocardiografia ou cintilografia do miocárdio. Acrescenta-se que doentes com LH que irão receber bleomicina deverão realizar testes de função pulmonar.<sup>26</sup>

**Tabela 2 – Classificação de Ann Arbor Modificada por Costwolds<sup>31</sup>**

<b>Estadio I</b>	Envolvimento de 1 grupo de gânglios linfáticos ou de 1 estrutura linfóide
<b>Estadio II</b>	Envolvimento de 2 ou mais grupos de gânglios linfáticos do mesmo lado do diafragma
<b>Estadio III</b>	Envolvimento de grupos de gânglios linfáticos em ambos os lados do diafragma
<b>Estadio IV</b>	Envolvimento de órgãos extranodais, além daqueles designados em <b>E</b>
<b>X</b>	Doença <i>Bulky</i> : massa de tamanho superior a 10cm ou envolvendo o mediastino em mais de 1/3 do diâmetro torácico (ao nível das vértebras T5 e T6)
<b>E</b>	Extensão extranodal contígua ou proximal ao grupo nodal envolvido ou doença extranodal num único local
<b>A/B</b>	Ausência/Presença de sintomas B (perda ponderal superior a 10%, febre, sudorese noturna)

O estadiamento dos L-VIH é feito pelo sistema de Ann Arbor Modificado por Costwolds (Tabela 2).<sup>26</sup>

### Prognóstico

A capacidade da TARVc de modular o estado imunológico possibilitou uma mudança epidemiológica no tipo de linfomas que ocorrem na população infetada por



VIH. De facto, verificou-se, entre a era pré e a era pós-TARVc, uma maior incidência de linfomas de histologia mais favorável (LB e LDGCB-VC), devido à melhoria das contagens T-CD4 nesta população. Deste modo, a sobrevida mediana aumentou, aproximadamente, de 6 meses para 21 meses, relativamente a linfomas sistémicos, e vários estudos demonstraram que atualmente os *outcomes* do tratamento destes linfomas são comparáveis aos da população em geral.<sup>25</sup>

Além disso, na era pré-TARVc o uso de esquemas quimioterápicos convencionais resultava em toxicidade marcada e elevada incidência de infeções oportunistas. O uso da TARVc permitiu, assim, a administração de estratégias quimioterápicas mais agressivas e eficazes.<sup>10,15</sup>

Contudo, alguns estudos ainda demonstram que as taxas de sobrevida no contexto do VIH são menores. Um estudo recente demonstrou que a taxa de sobrevida aos 2 anos dos L-VIH na era pós-TARVc era de 41%, comparando com 70% para linfomas na população em geral.<sup>36</sup>

### Fatores de Prognóstico

Relativamente aos LNH, na era pré-TARVc, os principais fatores prognósticos baseavam-se no estado imunológico do indivíduo (história pregressa de doença definidora de SIDA e contagem T-CD4)<sup>37</sup>. Atualmente, os principais fatores associados à sobrevida são o score IPI<sup>10</sup> (ver tabela 3) e, em alguns estudos, as contagens de T-CD4 à data do diagnóstico, pelo que contagens inferiores a 100/mL são preditivas de um pior prognóstico.<sup>38</sup>

**Tabela 3 – Score IPI para LNH agressivo<sup>10</sup>**

Pontuar 1 para cada fator presente	Grupo de Risco IPI final
Idade superior a 60 anos	0 ou 1 – <u>baixo risco</u>
LDH superior ao normal	2 – <u>risco intermédio baixo</u>
<i>Performance status</i> superior a 1	3 – <u>risco intermédio alto</u>
Estadio III/IV	4 ou 5 - <u>alto risco</u>
Envolvimento extranodal	

Relativamente ao LH associado ao VIH, o *International Prognostic Score* (IPS) (ver tabela 4) mostrou ser preditivo da sobrevida e das taxas de remissão completa<sup>39</sup>. Outros fatores considerados preditivos do prognóstico da doença em alguns estudos são as contagens de T-CD4 à data do diagnóstico<sup>40</sup> e a administração prévia de TARVc.<sup>41</sup>

**Tabela 4 – Score IPS para LH<sup>10</sup>****Pontuar 1 para cada fator presente**

Sexo Masculino

Idade Superior a 65 anos

Estadio IV

Albumina sérica inferior a 4g/dL

Hemoglobina inferior a 6,5 g/dL

Contagem de linfócitos inferior a 8% ou superior a  $0.6 \times 10^9/L$ Contagem de leucócitos igual ou superior a  $15 \times 10^9/L$ **Abordagem Terapêutica**

Atualmente, recomenda-se que a abordagem de um L-VIH seja feita por uma equipa multidisciplinar, preferencialmente num centro de referência com experiência no tratamento desta patologia.<sup>31</sup>

Geralmente, doentes com contagens de T-CD4 superiores a 200/mL terão um risco menor de complicações relacionadas com a SIDA, pelo que o tratamento da neoplasia deverá ser abordado como na população em geral.<sup>42</sup>

Contagens entre 100 e 200 células/mm<sup>3</sup> geralmente respondem bem a terapêutica *standard*, contudo poderá ser necessário terapia de suporte mais vigorosa.<sup>25</sup>

Quando os valores de T-CD4 são inferiores a 50/mL, o risco de complicações infecciosas e de complicações relacionadas com o tratamento é bastante elevado. Contudo este último grupo constitui uma população heterogénea, dado que o tratamento prévio com TARVc modifica o risco. Um doente com virémia elevada e imunodepressão severa, nunca tratado previamente com antirretrovirais, terá maior probabilidade de responder melhor à TARVc e de ter menos complicações decorrentes da quimioterapia do que um paciente previamente tratado e resistente a múltiplos regimes de TARVc.<sup>19,25</sup>

**Terapia Antirretroviral Combinada**

Atualmente não há consenso relativamente à manutenção da TARVc em indivíduos que serão submetidos ao tratamento quimioterápico.<sup>25</sup> Alguns especialistas recomendam a sua suspensão antes do regime quimioterápico no LB e LDGCB e readministração após a finalização de todos os ciclos.<sup>21</sup>

De facto, o risco de toxicidade da quimioterapia poderá ser marcadamente aumentado com o uso concomitante de TARVc devido às diversas interações farmacológicas possíveis entre os fármacos e efeitos adversos sobreponíveis entre os mesmos, principalmente se inibidores da protease (como o ritonavir) fizerem parte do regime.<sup>25</sup> Realça-se ainda que o uso de ziduvodina deverá também ser evitado, pelo

risco de mielossupressão associado.<sup>43</sup> Por outro lado, o uso de regimes baseados em inibidores da integrase geralmente não requer descontinuação, dado o menor risco de interações medicamentosas.<sup>25</sup>

Apesar de todas estas considerações, o uso concomitante de TARVc durante a quimioterapia está associada a maiores taxas de remissão completa e a melhores taxas de sobrevida, pelo que a sua manutenção durante o tratamento é recomendada pela maioria dos especialistas.<sup>31,44</sup>

### **Terapia de Suporte**

O tratamento de suporte envolve profilaxia de infeções oportunistas conforme indicado, o uso de fatores de crescimento de colónias granulocíticas (G-CSF) no sentido de possibilitar o uso de esquemas quimioterápicos mais intensivos e prevenir ou limitar a duração da neutropenia, e suporte nutricional.<sup>42</sup>

Havendo um risco elevado de síndrome de lise tumoral (LDGCB com LDH elevada e doença *bulky*; LB no estadio III/IV ou LDH elevada) deverá ser feita profilaxia vigorosa com hidratação endovenosa e rasburicase. Nos restantes casos, deverá ser feita profilaxia com hidratação oral adequada e alopurinol.<sup>10</sup>

### **Regimes Específicos**

#### **LDGCB**

A combinação de rituximab a regimes de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) melhora a sobrevida dos indivíduos imunocomprometidos com LDGCB, assim como em indivíduos imunocompetentes (nos quais é o tratamento *standard*).<sup>25</sup> Contudo, o uso de rituximab juntamente com o regime CHOP em doentes infetados por VIH é controverso, dado que foi associado a taxas de infeção relacionadas com o tratamento mais elevadas (14% com rituximab *versus* 2% sem rituximab), principalmente em indivíduos com contagens de T-CD4 inferiores a 50 células/mL.<sup>45</sup>

Vários estudos retrospectivos analisaram os regimes de rituximab, etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina (R-EPOCH) e rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) no tratamento do LDGCB associado ao VIH. Estes estudos mostraram maiores taxas de remissão completa, maior progressão livre de doença e maior sobrevida com o primeiro esquema, em detrimento do segundo.<sup>25,46</sup> Contudo, ambos os regimes poderão ser usados na prática clínica<sup>31</sup>.

Ainda assim, a estratégia terapêutica do LDGCB associado ao VIH é semelhante ao esquema proposto para a população em geral. Os doentes deverão ser estratificados

em grupos de risco, de acordo com a idade, IPI e capacidade de receberem regimes quimioterápicos. Em doentes jovens (idade inferior a 60 anos) e IPI de baixo risco recomendam-se 6 ciclos de R-CHOP. Nessa mesma faixa etária, em doentes de IPI de risco intermédio baixo ou risco baixo com doença *bulky* recomenda-se igualmente a administração de 6 ciclos de R-CHOP e, posteriormente, radioterapia nos locais de doença *bulky*; como alternativa, poder-se-á optar por um regime intensificado de rituximab associado a doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina e prednisona (R-ACVBP). Caso o IPI seja de risco intermédio alto ou alto, recomendam-se 6 a 8 ciclos de R-CHOP. Relativamente aos doentes com idades compreendidas entre os 60 e 80 anos, a administração de 6 a 8 ciclos de R-CHOP é o tratamento *standard*, independentemente do score IPI. Em indivíduos com idade superior a 80 anos, a combinação de rituximab com doses baixas de CHOP poderá induzir a remissão completa e prolongamento da sobrevida nos doentes elegíveis para o tratamento; em indivíduos com função cardíaca prejudicada, a substituição de doxorubicina por gencitabina, etopósido, mitoxantrona ou doxorubicina lipossomal deverá ser considerada.<sup>47</sup>

A profilaxia do SNC deverá ser realizada, com recurso a metotrexato (MTX) endovenoso ou intratecal, em doentes com elevado risco de recidiva no SNC, tal como na população em geral (doença em estadio avançado, LDH elevada e doença extranodal ou envolvimento específico de determinados locais, como testículos, seios paranasais, mama, rins, espaço epidural e ósseo).<sup>31</sup>

No caso de doença recidivante ou refratária, os doentes deverão receber um regime quimioterápico de segunda linha, contendo preferencialmente platina. Nos casos de remissão completa ou parcial, poder-se-á considerar consolidação com quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células hematopoiéticas (HDT/ASCT)<sup>31</sup>, que se mostrou eficaz no atingimento de remissões completas.<sup>48</sup> O transplante alogénico de células hematopoiéticas deverá ser considerado em doentes com fatores de mau prognóstico na primeira recidiva ou na segunda recidiva.<sup>47</sup>

### LPSNC

Nos doentes em que se prevê que tolerem o tratamento quimioterápico, o esquema de indução recomendado baseia-se em regimes em alta dose de MTX, em combinação com citarabina em alta dose. Em pacientes idosos, o tratamento baseado em MTX em alta dose deverá ser considerado sempre que possível, apesar do elevado risco de toxicidade associado.<sup>31,49</sup>

O recurso a radioterapia cerebral como tratamento de consolidação é ainda administrado em doentes jovens, devendo ser evitado em doentes com idade superior

a 60 anos, pelo risco de neurotoxicidade (incluindo deterioração cognitiva). Deste modo, esta modalidade não está recomendada em idosos que atinjam remissão completa; aqueles que não atingiram a remissão completa deverão ser submetidos a radioterapia cerebral em doses baixas.<sup>49</sup>

O recurso a HDT/ASCT como tratamento de consolidação deverá ser considerado em alternativa à radioterapia nos doentes elegíveis.<sup>49</sup>

No caso de doença recidivante ou refratária, o regime de escolha depende do estado clínico, toxicidades dos regimes prévios e duração da remissão prévia; contudo, atualmente a evidência clínica é limitada, pelo que não existe um protocolo *standard* de escolha. Em doentes com bom estado clínico dever-se-á considerar HDT/ASCT. A radioterapia cerebral poderá ser administrada como tratamento paliativo nos doentes que se prevê que não tolerem regimes quimioterápicos de alta dose.<sup>49</sup>

### LB

O tratamento atual do LB associado ao VIH é semelhante ao tratamento em doentes imunocompetentes, envolvendo a combinação de agentes quimioterápicos em regimes como R-EPOCH ou ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexato / ifosfamida, etopósido e citarabina (CODOX-M/IVAC) associado a rituximab.<sup>31</sup> Estes tratamentos demonstraram-se adequados e com *outcomes* comparáveis em ambas as populações.<sup>50</sup> Contudo, o rituximab está contraindicado em doentes com contagens de T-CD4 inferiores a 100/mL<sup>28</sup>.

O recurso a R-CHOP combinado com alta dose de MTX está indicado apenas em doentes que não tolerem os esquemas de primeira linha (por risco de complicações hematológicas e infecciosas).<sup>25,21</sup>

A profilaxia do SNC é obrigatória, com recurso a MTX intratecal, pelo risco de recidiva cerebral.<sup>25</sup>

No caso de neoplasia recidivante ou refratária, a abordagem é semelhante à do LDGCB.<sup>31</sup>

### LPB

A primeira linha de tratamento deste linfoma é a administração de 6 ciclos de etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina (EPOCH) com profilaxia intratecal em cada ciclo.<sup>51</sup>

Poderá considerar-se ainda HDT/ASCT na primeira remissão, nos candidatos apropriados. É ainda recomendada a radioterapia, num contexto paliativo, apesar de poder também ser considerada como terapia de consolidação.<sup>51</sup>

LEP

Um estudo envolvendo 101 doentes com LEP associado ao VIH mostrou que os principais fatores de mau prognóstico são: um elevado número de cavidades ou locais afetados, má *performance status* e se o doente não foi submetido a TARVc previamente.<sup>52</sup>

Este linfoma apresenta uma elevada quimiorresistência, não existindo um tratamento específico dirigido a este linfoma. Recomendam-se regimes baseados em antraciclinas, como CHOP, com ou sem quimioterapia intratecal. O uso de rituximab será reservado para os casos raros em que as células malignas expressem CD20, e apenas se a contagem de T-CD4 for superior a 100 células/mL.<sup>21</sup>

LH

Atualmente, o tratamento do LH associado ao VIH é feito com um regime semelhante ao do LH que ocorre na população em geral. O regime com doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina (ABVD) é o esquema preferido para estes doentes, com uma duração dependente do risco (tabela 5).<sup>31</sup>

**Tabela 5 – Grupos de tratamento (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Lymphoma Study Association and the German Hodgkin Study Group*)<sup>31</sup>**

<b>Estadio precoce e prognóstico favorável</b>	Ann Arbor I/II sem fatores de risco
<b>Estadio precoce e prognóstico favorável</b>	Ann Arbor I/II com 1 ou mais fatores de risco
<b>Estadio avançado</b>	Ann Arbor III/IV
<u>Fatores de Risco</u>	Massa mediastínica grande Idade ≥ 50 anos PCR elevada Envolvimento de 4 ou mais grupos nodais

No LH de estadio precoce e prognóstico favorável recomendam-se 2-4 ciclos de ABVD com radioterapia de local envolvido (ISRT) ou 20-30Gy de radioterapia de campo envolvido (IFRT).<sup>31,35</sup>

No LH de estadio precoce e prognóstico não favorável recomendam-se 4 ciclos de ABVD ou, em indivíduos com idade inferior a 60 anos, 2 ciclos de ABVD e 2 ciclos de bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona (BEACOPP), com ISRT ou 30Gy de IFRT.<sup>31,35</sup>

No LH avançado recomendam-se 6 a 8 ciclos de ABVD ou, em indivíduos com idade inferior a 60 anos, 6 ciclos de BEACOPP, com ou sem radioterapia, que se reserva aos casos em que se verifica doença residual.<sup>31,35</sup> Vários estudos demonstraram uma elevada eficácia da quimioterapia adaptada ao risco de cada doente.<sup>53</sup>

No caso de doença refratária ou recidivante recomenda-se um esquema quimioterápico de segunda linha e, caso a doença seja quimiossensível, dever-se-á considerar HDT/ASCT.<sup>31</sup>

### **Novas estratégias terapêuticas**

No sentido de otimizar a terapêutica destes linfomas, foram realizados vários estudos que avaliaram a eficácia de fármacos inovadores, incluindo agentes oncolíticos e agentes biológicos.<sup>17</sup>

Dada a elevada angiogénese associada ao LDGCB<sup>54</sup>, um fármaco potencialmente eficaz será o bevacizumab, um anticorpo monoclonal dirigido ao fator de crescimento do endotélio vascular.<sup>17</sup> Contudo, diversos estudos mostraram que a sua adição ao esquema quimioterápico convencional não resultou numa melhoria da progressão livre de doença e, além disso, verificou-se um maior risco de eventos cardiovasculares.<sup>55,56</sup>

O brentuximab vedotina, um anticorpo anti-CD30, liga-se à molécula CD30 das células de Reed-Sternberg do LH, potenciando a morte das células tumorais. Poderá ser um agente eficaz no LEP, no LNH anaplásico CD30-positivo e no LH.<sup>17</sup> Num estudo de fase 1 com este anticorpo em indivíduos com LH refratário não associado ao VIH, 46% dos indivíduos apresentaram remissão completa.<sup>57</sup>

O bortezomib, um inibidor do proteossoma e da histona acetilase, e o vornistat, um inibidor da histona acetilase,<sup>17</sup> têm-se mostrado promissores no tratamento de linfomas associados à infeção por vírus herpes-gama (EBV e HHV8).<sup>21,58</sup>

### **Avaliação da Resposta e *Follow-up***

Relativamente à avaliação da resposta à terapêutica para os LNH, recomenda-se avaliação clínica, radiológica e biópsia da medula óssea a meio do tratamento quimioterápico. No fim do tratamento (4-6 semanas após o último ciclo quimioterápico e 8-12 semanas após a radioterapia), deverá realizar-se uma nova avaliação radiológica.<sup>31</sup>

No que diz respeito ao LH, a avaliação da resposta é feita no fim do tratamento, com recurso a avaliação clínica, biópsia da medula óssea e avaliação radiológica.<sup>31</sup>

O *follow-up* a longo prazo deve ter em conta os riscos associados ao tratamento, como o risco de cardiotoxicidade pelas antraciclinas, mielodisplasia e leucemia mieloide aguda pela quimioterapia e tumores sólidos pela radioterapia. Deste modo, a reavaliação após o tratamento deve ser feita periodicamente, com uma frequência dependente dos centros de tratamento. Apesar de muitos doentes em remissão completa serem encaminhados para os cuidados de Saúde Primários, os dados relativos a efeitos laterais a longo-prazo do tratamento quimioterápico em doentes

infetados por VIH ainda são limitados, pelo que uma monitorização anual destes doentes deve ser considerada.<sup>31</sup>



## **Conclusão**

A grande mudança epidemiológica e melhoria prognóstica dos L-VIH deu-se com o advento da TARVc, que permitiu a administração de esquemas quimioterápicos mais eficazes. Ainda assim, diversos estudos revelam que a sobrevida mediana dos L-VIH ainda é inferior à dos linfomas que ocorrem na população em geral.

Apesar dos grandes avanços feitos nesta área, os mecanismos fisiopatológicos destes linfomas ainda não estão totalmente esclarecidos, e ainda persistem dúvidas relativas ao melhor tratamento destas neoplasias. Deste modo, a inclusão destes doentes em ensaios clínicos será de extrema importância para a escolha de regimes mais eficazes e identificação de novos alvos terapêuticos, otimizando assim a terapêutica.

O tratamento dos L-VIH, assim como tratamento de qualquer malignidade associada ao VIH, deverá contar com uma abordagem multidisciplinar, nomeadamente especialistas nas áreas de hematologia/oncologia, infecciologia e farmacologia, dado o grande potencial de interações farmacológicas entre a TARVc e os esquemas quimioterápicos e as várias comorbilidades associadas à própria infeção pelo VIH.

## Referências Bibliográficas

1. Boasso A, Shearer GM, Chougnnet C. Immune dysregulation in human immunodeficiency virus infection: know it, fix it, prevent it? *Journal of internal medicine*. Jan 2009;265(1):78-96.
2. Rezvani AR. A new standard for HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2016;128(8):1026-1027.
3. Castel AD, Young H, Akiwumi AM, et al. Trends in cancer diagnoses and survival among persons with AIDS in a high HIV prevalence urban area. *AIDS care*. 2015;27(7):860-869.
4. *Global AIDS Update 2016*. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 31 May 2016 2016.
5. *Non-Hodgkin Lymphomas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
6. Schwarcz SK, Vu A, Hsu LC, Hessel NA. Changes in causes of death among persons with AIDS: San Francisco, California, 1996-2011. *AIDS patient care and STDs*. Oct 2014;28(10):517-523.
7. Akanmu AS. AIDS-associated malignancies. *African journal of medicine and medical sciences*. Dec 2006;35 Suppl:57-70.
8. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. Oct 1 2005;104(7):1505-1511.
9. Dolcetti R, Gloghini A, Caruso A, Carbone A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? *Blood*. Mar 17 2016;127(11):1403-1409.
10. Lee B, Bower M, Newsom-Davis T, Nelson M. HIV-related lymphoma. *HIV Therapy*. 2010/11/01 2010;4(6):649-659.
11. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *Journal of clinical pathology*. Dec 2007;60(12):1365-1372.
12. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon2008.
13. Sun JC, Bevan MJ. Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. *Science (New York, N.Y.)*. Apr 11 2003;300(5617):339-342.
14. Pantanowitz L, Carbone A, Dolcetti R. Microenvironment and HIV-related lymphomagenesis. *Seminars in cancer biology*. Oct 2015;34:52-57.
15. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS (London, England)*. Feb 20 2014;28(4):453-465.
16. Epeldegui M, Vendrame E, Martinez-Maza O. HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Immunologic research*. Dec 2010;48(1-3):72-83.
17. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nature reviews. Clinical oncology*. Apr 2014;11(4):223-238.
18. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. Jun 2003;17(3):785-820.
19. Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2013;2013:382-388.
20. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *International journal of cancer*. Jul 01 2008;123(1):187-194.
21. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245-3255.

22. Taylor JG, Liapis K, Gribben JG. The role of the tumor microenvironment in HIV-associated lymphomas. *Biomarkers in medicine*. 2015;9(5):473-482.
23. Moses AV, Williams SE, Strussenberg JG, et al. HIV-1 induction of CD40 on endothelial cells promotes the outgrowth of AIDS-associated B-cell lymphomas. *Nature medicine*. Nov 1997;3(11):1242-1249.
24. Bower M, Fisher M, Hill T, et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica*. Jun 2009;94(6):875-880.
25. Wang C-CJ, Kaplan LD. Clinical management of HIV-associated hematologic malignancies. *Expert Review of Hematology*. 2016/04/02 2016;9(4):361-376.
26. Kaplan LD. HIV-associated lymphoma. *Best practice & research. Clinical haematology*. Mar 2012;25(1):101-117.
27. Rios A. HIV-related hematological malignancies: a concise review. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. Sep 2014;14 Suppl:S96-103.
28. Wang CC, Castillo JJ. Management of HIV-associated lymphomas. *Medicine and health, Rhode Island*. Jan 2011;94(1):4-6.
29. Cesarman E. Pathology of lymphoma in HIV. *Current opinion in oncology*. Sep 2013;25(5):487-494.
30. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49 Suppl 1:43-51.
31. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV medicine*. 2014;15(S2):1-92.
32. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-Related Burkitt's Lymphoma Versus Diffuse Large-Cell Lymphoma in the Pre-Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and HAART Eras: Significant Differences in Survival With Standard Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4430-4438.
33. Martis N, Mounier N. Hodgkin Lymphoma in Patients with HIV Infection: A Review. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2012;7(3):228-234.
34. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 1995;13(7):1758-1767.
35. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2014;25 Suppl 3:iii70-75.
36. Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. Jul 17 2010;24(11):1765-1770.
37. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer*. Dec 01 1991;68(11):2466-2472.
38. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of internal medicine*. Aug 16 2005;143(4):265-273.
39. Spina M, Re A, Vaccher E, Gabarre J, Tirelli U. High international prognostic score predicts a worse outcome for patients with Hodgkin's disease and HIV infection: results of a prospective study with Stanford V regimen. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Apr 2003;14(4):655-656.
40. Castillo JJ, Bower M, Bruhlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer*. Feb 01 2015;121(3):423-431.

41. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Jun 2006;17(6):914-919.
42. Ramaswami R, Pria AD, Parker K, et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with relapsed/refractory HIV-associated lymphoma. *Bone marrow transplantation*. Dec 2016;51(12):1609-1611.
43. Levine AM. Management of AIDS-related lymphoma. *Current opinion in oncology*. Sep 2008;20(5):522-528.
44. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. Aug 17 2001;15(12):1483-1491.
45. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. Sep 01 2005;106(5):1538-1543.
46. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. Aug 15 2012;118(16):3977-3983.
47. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2015;26 Suppl 5:v116-125.
48. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 01 2003;21(23):4423-4427.
49. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2016;27(suppl 5):v91-v102.
50. Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. Jul 09 2015;126(2):160-166.
51. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. Apr 09 2015;125(15):2323-2330.
52. El-Fattah MA. Clinical characteristics and survival outcome of primary effusion lymphoma: A review of 105 patients. *Hematological oncology*. Nov 18 2016.
53. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 20 2012;30(33):4117-4123.
54. Liapis K, Clear A, Owen A, et al. The microenvironment of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma provides insight into the pathophysiology and indicates possible therapeutic strategies. *Blood*. Jul 18 2013;122(3):424-433.
55. Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM, et al. A phase 2 trial of standard-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP) and rituximab plus bevacizumab for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: SWOG 0515. *Blood*. Aug 09 2012;120(6):1210-1217.
56. Seymour JF, Pfreundschuh M, Trneny M, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. *Haematologica*. Aug 2014;99(8):1343-1349.

57. Rothe A, Sasse S, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood*. Aug 16 2012;120(7):1470-1472.
58. Bhatt S, Ashlock BM, Toomey NL, et al. Efficacious proteasome/HDAC inhibitor combination therapy for primary effusion lymphoma. *The Journal of clinical investigation*. Jun 2013;123(6):2616-2628.